

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :

**2 761 265**

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national :

**97 03834**

⑤1 Int Cl<sup>6</sup> : A 61 K 31/415

⑫

**DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

②2 Date de dépôt : 28.03.97.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 02.10.98 Bulletin 98/40.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *SANOFI SOCIETE ANONYME — FR.*

⑦2 Inventeur(s) : GAUTIER JEAN CLAUDE et MAR-  
RIER JEAN MARIE.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : CABINET BEAU DE LOMENIE.

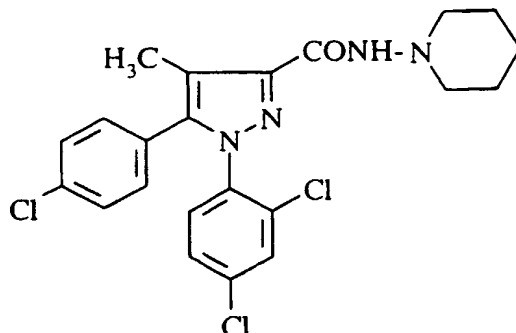
⑤4 COMPOSITION PHARMACEUTIQUE POUR L'ADMINISTRATION ORALE D'UN DERIVE DU N-PIPERIDINO-3-PYRAZOLECARBOXAMIDE, DE SES SELS ET DE LEURS SOLVATES.

⑤7 L'invention concerne des compositions pharmaceuti-  
ques pour l'administration orale contenant de 0, 5 % à 8 %  
de N-pipéridino-5- (4-chlorophényl) -1- (2, 4-dichloro phé-  
nyl) -4-méthylpyrazole-3-carboxamide et 1, 5 % à 5 % de  
poloxamer F 127, formulés dans un macroglycérade.

FR 2 761 265 - A1



La présente invention a pour objet une composition pharmaceutique pour l'administration orale du N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide de formule :



de ses sels pharmaceutiquement acceptables et de leurs solvates, ci-après dénommés composés de formule (I).

Les composés de formule (I) et leur mode de préparation sont décrits dans la demande de brevet européenne EP 656 354.

Le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide également connu par le nom de code SR 141716 et appelé composé A dans la description ci-après, est tout particulièrement préféré pour la composition pharmaceutique selon la présente invention.

Les propriétés pharmacologiques des composés de formule (I), qui sont des antagonistes sélectifs des récepteurs aux cannabinoïdes centraux CB1, ont été relatées, notamment dans la publication de M. Rinaldi-Carmona et al., FEBS Letters, 1994, 240-244.

Pour administrer de tels composés par voie orale, il est nécessaire qu'ils présentent une bonne absorption, ce qui implique à la fois une bonne solubilité en milieu aqueux et une bonne capacité à traverser la membrane intestinale (M. Rowland et T.N. Tozer dans Clinical Pharmacokinetics, concepts and applications, Lea and Fehiger ed., 1989, 2nd edition, p. 113-130).

Pour évaluer la perméabilité épithéliale des composés, on utilise la lignée cellulaire Caco-2 qui a la particularité de se différencier in-vitro pour former une monocouche épithéliale (Crit. Rev. Ther. Drug Carrier System, 1991, 8 (4), 105-330). Sur ce modèle, la perméabilité du composé A mis en solution dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) est élevée, ce qui montre sa bonne aptitude à être absorbé au niveau intestinal, lorsqu'il est en solution.

Par ailleurs, le caractère hydrophobe des composés de formule (I) est très fortement marqué. Ainsi, on a observé que le composé A n'est pas mouillable dans

l'eau et que ce composé et ses sels sont pratiquement insolubles dans l'eau quel que soit le pH. Ces composés sont solubles dans les alcools et dans les glycols, plus particulièrement dans les polyéthylèneglycols (PEG).

5 Cependant, lorsque les solutions obtenues avec un alcool ou un glycol sont diluées en milieu aqueux, le composé de formule (I) précipite, en raison de son fort caractère hydrophobe.

On connaît des dérivés qui se présentent sous forme semi-solide à température ordinaire et qui, possédant à la fois un caractère lipidique et un caractère hydrophile peuvent être utilisés pour disperser finement des principes actifs lipophiles et faciliter leur absorption intestinale (Bull. Techn. Gattefossé, 1994, 87, 49-54). De tels  
10 composés sont choisis parmi des glycérides polyglycolysés saturés constitués d'un mélange de monoesters, diesters et triesters de glycérol et d'acides gras dont les chaînes carbonées sont en C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>. Les plus intéressants d'entre eux sont :

15 - le lauroyle macrogoglycéride dont le point de fusion est 44°C et dont la balance hydrophile/lipophile (HLB) est 14 ;

- le stéaroyle macrogoglycéride dont le point de fusion est 50°C et dont la balance hydrophile/lipophile (HLB) est 13 ;

20 - le caprylocaproyle macrogoglycéride, liquide huileux dont la balance hydrophile/lipophile (HLB) est 14.

Ces composés sont commercialisés par la société Gattefossé respectivement sous les marques Gélucire<sup>®</sup> 44-14, Gélucire<sup>®</sup> 50-13 et Labrasol<sup>®</sup>.

Les composés de formule (I) sont solubles à chaud dans ces glycérides polyglycosylés saturés. On a maintenant montré que certaines solutions d'un composé de formule (I) dans ces glycérides peuvent être dispersées en milieu aqueux sans que  
25 le composé de formule (I) ne précipite. Ainsi, contrairement à ce qui intervient après dissolution d'un composé de formule (I) dans un milieu alcoolique ou glycolique, on observe lors de la dilution dans l'eau d'une solution d'un composé de formule (I) dans un glycéride polyglycosylé saturé, que le composé de formule (I) reste majoritairement en solution.

30 On a également constaté que les tensioactifs non ioniques n'agissent pas ou peu sur la solubilisation d'un composé de formule (I), et que notamment le poloxamer F 127 n'améliore pas la très faible solubilisation dans l'eau du composé A.

Le poloxamer F 127 est un copolymère de formule empirique :

35  $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a (\text{C}_3\text{H}_8\text{O})_b (\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a \text{H}$  dans laquelle  $a = 101$  et  $b = 56$ . Ce composé se présente sous forme solide dont le poids moléculaire moyen est 9840-14600 et dont le point de fusion est 56°C.

Par ailleurs, on a étudié l'effet de l'addition de différents tensioactifs non ioniques sur la capacité de dilution dans l'eau d'une solution d'un composé de formule (I) dans un glycéride polyglycosylé saturé et on a trouvé de façon surprenante que seul le tensioactif poloxamer F 127, à une concentration supérieure à 1 %, a un effet positif sur cette capacité de dilution dans l'eau du principe actif.

Ainsi, selon un de ses aspects, la présente invention concerne une composition pharmaceutique pour l'administration orale d'un composé de formule (I) contenant les ingrédients suivants exprimés en pourcentage pondéral du poids total :

principe actif	0,1 à 12 %
poloxamer F 127	1,5 à 5 %
macroglycéride	
en quantité suffisante (Q.S.) pour	100 %

Le poloxamer F 127 est commercialisé sous différents noms de marque : Pluronic® F 127 ou Synperonic F 127, par exemple.

Par macroglycéride on entend les produits Gélucire® 44-14, Gélucire® 50-13 et Labrasol® tels que décrits ci-dessus, le produit Gélucire® 44-14 étant préféré.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent se présenter sous différentes formes destinées à l'administration par voie orale telles que des gélules, des sachets, des gouttes, des ampoules buvables ou des flacons contenant la composition. Les gélules de gélatine du type capsule dure sont préférées.

D'une façon particulière, la présente invention est relative à une composition pharmaceutique pour l'administration orale d'un composé de formule (I) contenant 0,5 à 8 % en poids de principe actif, préférentiellement 1 à 6 % en poids de principe actif.

De façon avantageuse, les compositions pharmaceutiques selon l'invention contiennent de 2 à 4 % de poloxamer F 127.

Plus précisément la présente invention a pour objet les compositions pharmaceutiques suivantes :

composé A	4 %
poloxamer F 127	2 %
Gélucire® 44-14	94 %
et	
composé A	4 %
poloxamer F 127	4 %
Gélucire® 44-14	92 %

Pour la préparation d'une composition pharmaceutique selon l'invention, on peut procéder de la façon suivante : on mélange le principe actif au macroglycérade à une température d'environ 60°C et on ajoute le poloxamer F 127 au mélange.

Les caractéristiques et avantages des compositions selon l'invention apparaîtront à la lumière de la description ci-après, à partir des compositions données à titre d'exemple.

#### ESSAIS

##### 1. Etude de la solubilité des composés de formule (I).

Les solubilités des composés de formule (I) sont mesurées dans différents milieux aqueux. La solubilité instantanée est évaluée, à température ambiante, par dosage. Les résultats exprimés en µg par ml, sont rassemblés dans le tableau 1 ci-après :

TABLEAU 1

Composé de formule (I)	Milieu de mise en solution			
	Eau	Eau + 10 % éthanol	Tampon acétique pH 7,5	Tampon phosphate pH 7,5
Composé A (base)	1	1,2	1,9	1,6
Chlorhydrate (solvaté)	37	10	54	0,5
Méthanesulfonate (solvaté)	39	48	54	0,9
Hydrogénosulfate	13	38	30	0,9
Paratoluènesulfonate	3,9	7,3	2,4	0,2
Phosphate	1,3	7,5	0,9	0,7
Composé A solvaté	0,7	0,9	1,2	0,9

On a également mesuré la solubilité du composé A dans différents solvants (tableau 2) et après dilution dans l'eau des solutions formées (tableau 3). Dans le cas du Gélucire® 44-14, on a étudié l'influence de la quantité de composé A dissoute sur la quantité de composé A maintenue en solution après dilution en milieu aqueux.

TABLEAU 2

Solvant	Solubilité du composé A
Polysorbate 80 à 2 % dans l'eau	0,2 mg/g
Poloxamer F 127 à 2 % dans l'eau	0,002 mg/ml
Poloxamer F 68 à 2 % dans l'eau	0,002 mg/ml
Ethanol	35 mg/ml
Polyéthylèneglycol 400	50 mg/ml
Polyéthylèneglycol 1500 à 60°C	80 mg/g
Gélucire® 44-14 à 60°C	120 mg/g

TABLEAU 3

Solvant	Solubilité du composé A	Dilution dans l'eau	Quantité de composé A dissous	
			théorique	mesuré
Ethanol	35 mg/ml	10 %	3,5 mg/ml	$1,2 \cdot 10^{-3}$ mg/ml
PEG 400	50 mg/ml	30 %	15 mg/ml	$3 \cdot 10^{-3}$ mg/ml
PEG 1500 à 60°C	80 mg/g	non diluable		
Gélucire® 44-14 à 60°C	120 mg/g	non diluable		
Gélucire® 44-14 à 60°C	solution à 60 mg/ml	30 %	18 mg/ml	16 mg/ml
Gélucire® 44-14 à 60°C	solution à 40 mg/ml	10 %	4 mg/ml	4 mg/ml

On a mesuré la tolérance à l'eau de différentes solutions du composé A dans le Gélucire® 44-14 : à 60°C, on a préparé des solutions contenant de 4 à 9 % de composé A dans le Gélucire® 44-14 et on a mesuré la quantité maximum d'eau que l'on peut ajouter à ces solutions pour qu'elles restent homogènes et limpides.

TABLEAU 4

Composé A dans Gélucire® 44-14	9 %	7 %	6 %	5 %	4 %
eau admissible	26 %	32 %	66 %	85 %	98 %

Le même essai réalisé avec 4 % de composé A dans le polyéthylèneglycol 1500 montre que la quantité d'eau admissible pour conserver une solution homogène et limpide est seulement de 28 %.

Selon les tableaux 3 et 4, on constate qu'une quantité de 4 mg/ml soit 4 % de composé A dans le Gélucire® 44-14 permet une très forte dilution dans l'eau de la solution ainsi formée.

## 2. Etude de la dissolution en milieu gastrointestinal.

On utilise le milieu NF XII à pH 6 qui est un mélange de 70 ml de fluide gastrique simulé à pH 12 et de 230 ml de fluide intestinal simulé à pH 7,5 ; ces deux fluides sont décrits dans United States Pharmacopea XXI.

Selon la littérature, on considère que le volume au site d'absorption est d'environ 250 ml (J.B. Dressmann et al., J. Pharm. Sci., 1985, 74, 588-589). Or la dose de composé A administrée est généralement 10 mg.

La dose de composé A testée est donc de 40 mg/l ce qui équivaut à 10 mg dans 250 ml.

Lorsque 40 mg de composé A sont placés seuls dans un litre du milieu de dissolution, on n'observe qu'aucune quantité de ce composé n'est dissoute.

Pour différentes formulations contenant chacune 40 mg/l du composé A, on a étudié la stabilité dans le temps des solutions obtenues après le test de dissolution.

TABLEAU 5

Composé A à 40 mg/l dans	Quantité de composé A (mg/l) mesurée après dissolution	
	à 2 heures	à 3 heures
Gélucire® 44-14	19,5	19
Gélucire® 44-14 + 1 % poloxamer F 127	22	18,4
Gélucire® 44-14 + 2 % poloxamer F 127	35	36
Gélucire® 44-14 + 4 % poloxamer F 127	40	40
Gélucire® 44-14 + 4 % polysorbate 80	22	21

TABLEAU 5 (suite)

5	Gélucire® 44-14 + 4 % polyoxyl 40 (huile de castor hydrogénée)	23	24
	Gélucire® 44-14 + 4 % poloxamer F 68	21	20
	Gélucire® 44-14 + 4 % poloxamer L 44	19	19
10	Polyéthylèneglycol 1500	12	10
	Polyéthylèneglycol 1500 + 2 % poloxamer F 127	27	10

Par ailleurs, lorsque l'on place 40 mg de composé A et 20 mg de poloxamer F 127 dans un litre du milieu de dissolution, on mesure après 3 heures la présence de 1,6 mg de composé A dans le milieu de dissolution ; ceci montre que le poloxamer F 127 seul ne suffit pas à améliorer la dissolution du composé A dans le milieu gastrointestinal à pH 6.

Les résultats des mesures rapportés dans le tableau 5 montrent qu'environ la moitié de la quantité théorique du composé A est présente dans le milieu de dissolution après 2 heures, ou après 3 heures lorsque le composé A est dissout dans le Gélucire® 44-14. L'addition d'une faible quantité de poloxamer F 127 (1 % soit 10 g par litre) ne modifie pas sensiblement la proportion de composé A présente dans le milieu de dissolution. Lorsque la quantité de poloxamer F 127 introduite avec le composé A dans le Gélucire® 44-14 augmente à 2 % puis à 4 %, on observe que la quantité de composé A mesurée dans le milieu de dissolution se rapproche et même atteint la quantité théorique (40 mg/l). Cette quantité dissoute est maintenue après 3 heures, c'est à dire pendant un temps de l'ordre de celui du transit intestinal.

Les autres tensioactifs ajoutés au Gélucire® 44-14 à la concentration de 4 % dans le milieu de dissolution ne permettent pas d'atteindre la quantité théorique de composé A dissout. Par exemple, l'addition de 4 % de polysorbate 80 qui par ailleurs augmente la solubilité dans l'eau (voir tableau 2), n'améliore pas de façon significative la quantité de composé A présente dans le milieu de dissolution.

Lorsque le composé A est placé à 4 % dans le polyéthylèneglycol 1500, on constate que l'addition de 2 % de poloxamer F 127 améliore le taux de dissolution après 2 heures, mais que celui-ci diminue après 3 heures ; ceci est incompatible avec l'utilisation du polyéthylèneglycol 1500 pour formuler le composé A.

3. Evaluation du passage transépithélial intestinal du composé A.



Sur des filtres microporeux en polycarbonate recouverts de collagène, on ensemence des cellules Caco-2. La monocouche cellulaire formée sur le filtre permet alors de séparer un compartiment apical (mimant la lumière intestinale) d'un

On place du côté apical la composition contenant le composé à étudier et on évalue le passage de ce composé, dispersé ou solubilisé dans le milieu de Hank, à travers cette barrière cellulaire en mesurant sa cinétique d'apparition du côté basal. Ce milieu aqueux, de pH = 6,5, a la composition suivante : NaCl = 8,0 g/l ; KCl = 0,4 g/l ; CaCl<sub>2</sub> = 0,19 g/l ; MgCl<sub>2</sub> = 0,1 g/l ; MgSO<sub>4</sub> = 0,1 g/l ; Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> = 0,09 g/l ; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> = 0,06 g/l ; NaHCO<sub>3</sub> = 0,35 g/l ; glucose = 1 g/l ; rouge phénol = 0,01 g/l.

On détermine ensuite le coefficient de perméabilité P, en cm/s, qui caractérise la vitesse de passage de la molécule à travers la membrane à savoir :

$$P = (da/dt) \cdot (1/A \cdot Co)$$

dans lequel :

da/dt = variation de la quantité de composé testé traversant la monocouche cellulaire en fonction du temps (mole/s)

A = surface de la monocouche (cm<sup>2</sup>)

Co = concentration initiale du composé testé (mole/l)

3.1. Coefficient de perméabilité du composé A introduit dans le milieu de Hank en solution dans le DMSO.

$$P = 96 \cdot 10^{-7} \text{ cm/s.}$$

La perméabilité du composé A ainsi mesurée en solution (dans le DMSO) indique une caractéristique intrinsèque de ce composé. Ce résultat indique la très bonne aptitude du composé A au passage transépithélial lorsqu'il est en solution.

3.2. Vitesse relative du passage transépithélial intestinal du composé A.

On a mesuré la vitesse de passage du composé A dans différentes formulations et on l'a comparé à celle du composé A en solution dans le DMSO.

TABLEAU 6

Formulation du composé A :	vitesse de passage relative :
Composé A en solution dans le DMSO	1
Composé A en suspension dans le milieu de Hank	0,04
Composé A (6%) en solution dans Gélucire® 44-14	0,64
Composé A (4%) en solution dans Gélucire® 44-14	0,67

TABLEAU 6 (suite)

Composé A (4 %) en solution dans Gélucire® 44-14 + 2 % poloxamer F 127	0,72
---	------

5 On voit que la vitesse de passage est nettement améliorée lorsque le composé A est en solution à 4 % dans le Gélucire® 44-14, en particulier lorsque l'on ajoute le poloxamer F 127.

Ces résultats sont en accord avec ceux observés dans les études de solubilité et de dissolution cités plus haut.

#### EXEMPLE 1 Gélule

10	composé A	10 mg
	Gélucire® 44-14	235 mg
	Poloxamer F 127	5 mg
	Pour une gélule blanc opaque de taille 1 terminée à	250 mg.

#### EXEMPLE 2 Gélule

15	composé A	10 mg
	Gélucire® 44-14	230 mg
	Poloxamer F 127	10 mg
	Pour une gélule blanc opaque de taille 1 terminée à	250 mg.

#### EXEMPLE 3 Liquide pour flacon

20	composé A	10 mg
	Labrasol®	232,5 mg
	Poloxamer F 127	7,5 mg

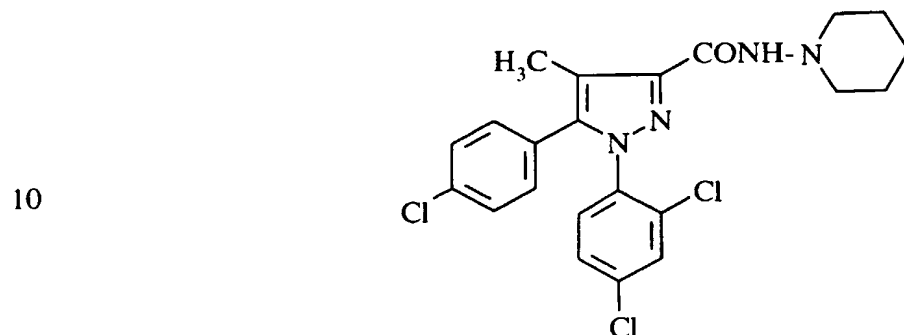
25

30

35

## REVENDICATIONS

- 5 1. Composition pharmaceutique pour l'administration orale du N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide de formule :



15 d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou d'un de leurs solvates, ci-après dénommé principe actif, contenant les ingrédients suivants, exprimés en pourcentage pondéral du poids total :

principe actif	0,1 à 12 %
poloxamer F 127	1,5 à 5 %
macrogoglycérade	
en quantité suffisante (Q.S.) pour	100 %

- 20 2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle le principe actif est le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide.
- 25 3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le macrogoglycérade est choisi parmi :
- le lauroyle macrogoglycérade,
  - le stéaroyle macrogoglycérade,
  - le caprylocaproyle macrogoglycérade.
- 30 4. Composition pharmaceutique selon la revendication 3, caractérisée en ce que le macrogoglycérade est le lauroyle macrogoglycérade.
5. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, contenant 0,5 à 8 % en poids de principe actif.
6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5, contenant 1 à 6 % en poids de principe actif.
- 35 7. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, contenant 2 à 4 % de poloxamer F 127.

8. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, contenant les ingrédients suivants, exprimés en pourcentage pondéral du poids total :
- |   |      |
|---|------|
| N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide | 4 %  |
| poloxamer F 127   | 2 %  |
| lauroyle macrogoglycéride   | 94 % |
9. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, contenant les ingrédients suivants, exprimés en pourcentage pondéral du poids total :
- |   |      |
|---|------|
| N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide | 4 %  |
| poloxamer F 127   | 4 %  |
| lauroyle macrogoglycéride   | 92 % |
10. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 sous forme de gélules, de sachets, de gouttes, d'ampoules buvables ou de flacons contenant la composition.
11. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 sous forme de gélule de type capsule dure.

**INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE**

# RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières r v ndi ations  
déposées avant l commencement d la re herche

**N° d'enregistrement  
national**

FA 541455  
FR 9703834

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A,D	EP 0 656 354 A (SANOFI) * revendications * * page 5, ligne 35 - page 6, ligne 27 * ---	1,10
A	EP 0 658 546 A (SANOFI) * revendications * * page 8, ligne 30 - page 9, ligne 14 * -----	1,10
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
10 décembre 1997		Scarponi, U
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul  Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie  A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général  O : divulgation non-écrite  P : document interne</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention  E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.  D : cité dans la demande  L : cité pour d'autres raisons  &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		

